

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 01/26648 A1**

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/198, 9/70,**  
45/00, 47/34, 47/14, A61P 27/12, 29/00, 31/12, 37/06,  
43/00, A61K 31/573
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06815
- (22) 国際出願日: 2000 年 9 月 29 日 (29.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平 11/291002  
1999 年 10 月 13 日 (13.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製  
薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目  
5番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 東條角治 (TOJO, Kakuji) [JP/JP]; 〒820-0066  
福岡県飯塚市大字幸袋781-304 Fukuoka (JP).
- (73) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 磯脇明治  
(ISOWAKI, Akiharu) [JP/JP]; 〒673-0003 兵庫県明石  
市鳥羽1236番地の2 フレンドリー西明石401号 Hyogo  
(JP).
- (74) 代理人: 早坂 巧 (HAYASAKA, Takumi); 〒541-0041  
大阪府大阪市中央区北浜2丁目5番13号 北浜平和ビ  
ル2階 早坂国際特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): CA, JP, KR, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OPTHALMIC ADHESIVE PREPARATIONS FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION

(54) 発明の名称: 眼科用経皮吸収貼付剤

(57) Abstract: Ophthalmic adhesive preparations for percutaneous absorption to be used in treating diseases in the posterior parts of eye characterized by having a drug-containing layer which contains a drug to be delivered to the posterior parts of eye including the crystalline lens, the vitreous body, the uvea and the retina, together with a percutaneous sorbent comprising polyoxyethylene oleyl ether and/or isopropyl myristate uniformly dispersed in a base matrix.

(57) 要約:

水晶体、硝子体、ぶどう膜及び網膜を含んでなる後眼部に対して到達させようとする薬物と、ポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルである経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有することを特徴とする、後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤が開示されている。

WO 01/26648 A1

## 明 細 書

## 眼科用経皮吸収貼付剤

5

## 技術分野

本発明は、水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜等の後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤に関し、より詳しくは、薬物の眼組織への移行性を高めるために、特定の経皮吸収促進剤を加えた眼科用経皮吸収貼付剤に関する。

## 背景技術

- 10 薬物を点眼投与又は結膜下注射した場合、角膜及び前房水等の前眼部の薬物濃度は、一般に比較的容易に治療有効領域に達することができる。しかしながら、これらの組織より深部に位置する水晶体、硝子体、脈絡膜、網膜等の後眼部組織には、点眼投与や結膜下注射では、一般に薬物は極めて到達しにくい又は殆ど到達しない。このため、後眼部の疾患に対しては薬物を後眼部組織に送達するために、内服、点滴静注、硝子体内注入及び硝子体内への薬剤埋め込み等の投与方法が従来より検討されている。例えば、アルドース還元酵素阻害剤は、糖尿病網
- 15 膜症の治療薬として、また免疫抑制剤であるシクロスポリンはベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療薬として、臨床評価がなされているが、投与はいずれも経口により行われている。また、ガンシクロビルは、ぶどう膜や網膜のサイトメガロウイルス感染症の治療薬として臨床応用されているが、投与は点滴静注により
- 20 又は硝子体内埋め込み剤の形で行われている。更に、トリアムシノロンアセトニド、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC等の線維増殖抑制薬は、増殖性硝子体網膜症の治療薬として、硝子体内に直接注入する方法で検討されている。

- しかし、これらの薬物を経口投与する場合、通常1日数回の服用が必要となり、
- 25 のみ忘れの発生等、患者によってはコンプライアンス（服薬遵守）が十分に確保できるか否かという点で懸念がある。また点滴静注や硝子体内注入の場合には、度重なる通院が必要となり、患者の負担が大きい。また点滴静注では腎障害や肝障害の発生という副作用が起こる危険性があり、硝子体内直接注入では硝子体出

血や網膜損傷などの起こる懸念がある。また硝子体内埋め込み剤では、外科手術が必要であり、患者の負担及び手術リスクの問題もある。

患者に負担をかけない投与システムとして、エストラジオールやニコチンの経皮吸収製剤が上市されている。しかしながら、皮膚を介して薬物を投与し眼局所疾患を治療することを目的とした製剤としては、ピロカルピン含有経皮吸収製剤が点眼と同程度の眼圧降下作用を示すことが報告されているに過ぎない（特表平 8-509716）。ピロカルピンは、特定のタイプの緑内障において虹彩を収縮させて眼圧を降下させるため点眼により使用されてきたものであり、もとより後眼部に作用させる必要のないものである。皮膚から薬物を吸収させて後眼部に到達させるという試みは未だ知られていない。

このような背景の下で、本発明は、後眼部に薬物を到達させるための、患者に度重なる通院や手術等の負担をかけることのない、且つ患者のコンプライアンス確保の容易な製剤を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

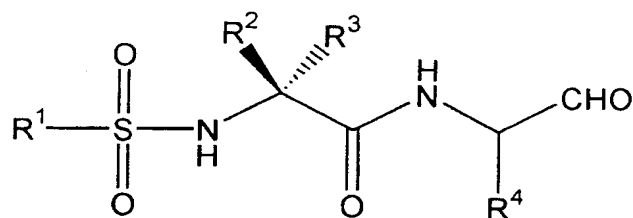
本発明者等は、薬理作用の点から後眼部の疾患局所に作用させることの望まれる薬物につき、種々の化合物と共に基剤マトリクス中に含ませて皮膚に適用し、眼局所への薬物移行性について検討した。その結果、適切な化合物で薬物の経皮吸収を促進させることによって、他部位の皮膚を介して眼局所に薬物を到達させることができることを確認し、ポリオキシエチレンオレイルエーテル及びミリスチン酸イソプロピルがこの目的の経皮吸収促進剤として特に好ましいことを見出した。

すなわち本発明は、水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜を含んでなる後眼部の少なくとも何れかの部位に対して到達させようとする薬物と経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有することを特徴とする、後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤を提供する。

更に本発明は、水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜を含んでなる後眼部の少なくとも何れかの部位における動物、特に哺乳類取り分けヒトの疾患を治療するための方法であって、該部位に到達させようとする薬物の有効量と経皮吸収促進剤と

を基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有する経皮吸収貼付剤を該動物に貼付することを特徴とする方法を提供する。

本発明において用いる薬物としては、点眼や結膜下注射などでは後眼部に到達させることが一般に困難か又は殆ど望めない抗白内障薬、抗炎症薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、カルシウムチャネル拮抗薬、グルタミン酸受容体拮抗薬及びシステインプロテアーゼ阻害薬が挙げられるが、これらに限定はされない。具体例としては、抗炎症ステロイドに代表される種々のステロイド系薬物、及び、式(1)



(1)

〔式中、 $R^1$ は炭素数1～4のアルキル基を示すか、又は置換基を有していてもよい炭素数6～10のアリール基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素、炭素数1～4のアルキル基を示すか、又は連結して炭素数3～7の環を形成してもよく、 $R^4$ はアリール基、シクロアルキル基又は芳香族複素環残基で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。〕で示される化合物又はその薬剤学的に許容し得る塩が挙げられる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、サイド・バイ・サイド型透過実験装置の片側のセルへの皮膚及び製剤の装着を図解する概念的側面図を示す。

図2は、製剤P2～P5におけるプレドニゾロンのin vitro皮膚透過性を表すグラフを示す。

図3は、製剤P6～P8におけるプレドニゾロンのin vitro皮膚透過性を表すグラフを示す。

図4は、製剤P9及びP10におけるプレドニゾロンのin vitro皮膚透過性を表すグラフを示す。

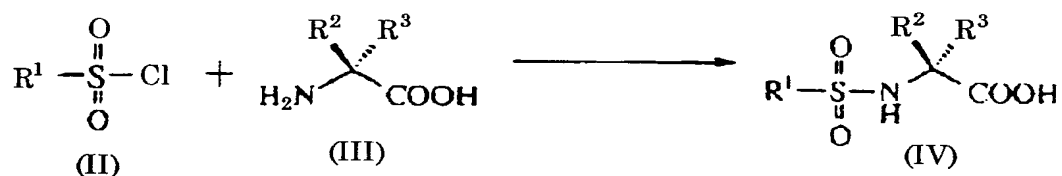
図5は、製剤S2～S4におけるSJA6017 in vitro皮膚透過性を表すグラフを示す。

図6は、プレドニゾロン及びSJA6017含有製剤貼付後の血漿中薬物濃度の推移を表すグラフを示す。

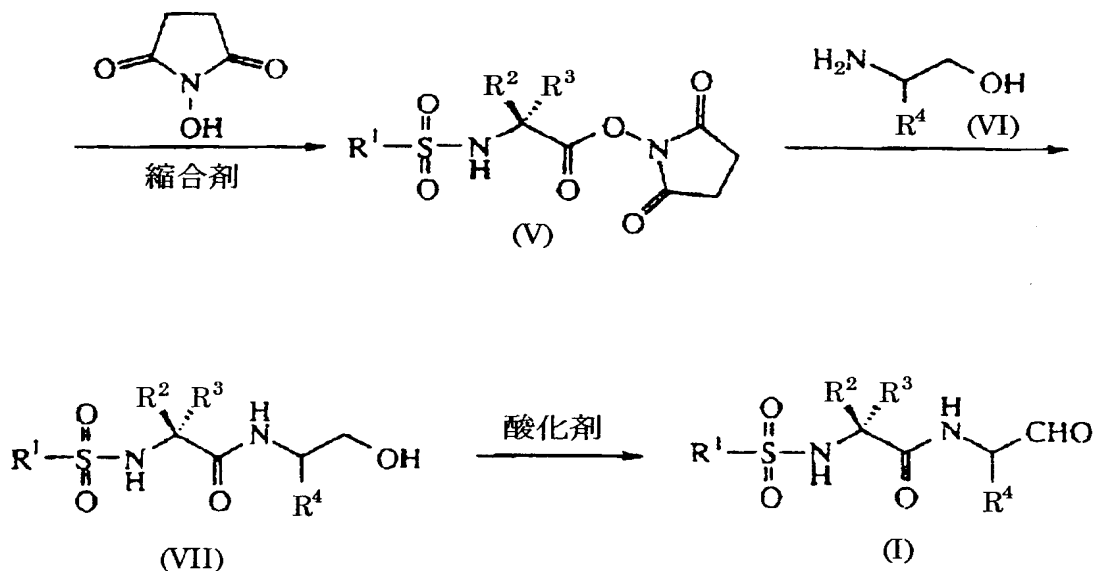
5 図7は、SJA6017含有貼付剤の形状及びラットにこれを貼付した状態を示す概念図を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

式(1)の化合物は、参照によりここにその全体を引用する特開平10-147564号に、多数の具体的合成例と、カルpain阻害活性及び水晶体白濁防止作用に関する試験例を伴って記載されている。該化合物は、例えば下記の反応式



15



(式中、各略号は前記と同義である。)により製造することができる。一般式 (I) で示されるスルホニルクロリド〔以下、化合物 (II) と記載することもある。〕  
としては、例えばナフタレンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド、  
フルオロベンゼンスルホニルクロリド、クロロベンゼンスルホニルクロリド、メ  
5 タンスルホニルクロリド、ブromoベンゼンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホ  
ニルクロリド等が挙げられる。

一般式 (III) で示される化合物〔以下、化合物 (III) と記載することもある。〕  
としては、例えばグリシン、アラニン、バリン、D-バリン、ノルバリン、ロイ  
シン、イソロイシン、ノルロイシン、tert-ロイシン、1-アミノシクロプロパ  
10 ンカルボン酸、1-アミノシクロブタンカルボン酸、1-アミノシクロペンタン  
カルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸等が挙げられる。化合物 (II)  
と化合物 (III) との反応は、通常知られている方法、例えば、ショッテンバウ  
マン (Shotten-Bauman) 反応等により行うことができる。

一般式 (IV) で示される化合物とN-ヒドロキシコハク酸イミドは、通常使用  
15 される有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、  
酢酸エチル等) に溶解し、縮合剤で縮合させる。縮合剤としては、例えば、N,  
N-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミ  
ノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等が好適に使用される。一般式 (VI) で示さ  
れるアミノアルコール〔以下、化合物 (VI) と記載することもある。〕としては、  
20 例えばバリノール、ロイシノール、D-ロイシノール、フェニルアラニノール、  
トリプトファノール、(s)-2-アミノ-3-シクロヘキシル-1-プロパノ  
ール等が挙げられる。

一般式 (V) で示される化合物と化合物 (VI) は、例えばテトラヒドロフラン、  
ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル等の溶媒に溶解し、塩基 (トリエチ  
25 ルアミン、ピリジン等) の存在下に反応させる。更に、一般式 (VII) で示され  
る化合物を酸化剤 (三酸化硫黄ピリジン錯体、オキザリルクロリド、クロム酸ピ  
リジン等) で酸化すると、(I) を製造することができる。反応温度は、特に限  
定されない。

該化合物中、次のものについて同公報に合成実施例が記載されている：

- (1) N-（2-ナフタレンスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナール、
- (2) N-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナール、
- (3) N-（4-クロロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナール、
- 5 (4) N-（4-メチルフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナール、
- (5) N-（2-ナフタレンスルホニル）-L-tert-ロイシル-L-ロイシナール、
- (6) N-（4-フルオロフェニルスルホニル）-D-バリル-L-ロイシナール、
- (7) N-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-ノルロイシル-L-ロイシ
- 10 ナール、
- (8) N-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-ノルバリル-L-ロイシナール、
- (9) 1-（2-ナフタレンスルホニルアミノ）シクロペンタンカルボニル-L-ロイシナール、
- 15 (10) N-（2-ナフタレンスルホニル）-L-tert-ロイシル-L-フェニルアラニナール、
- (11) N-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-フェニルアラニナール、
- (12) N-（2-ナフタレンスルホニル）-L-バリル-L-フェニルアラニ
- 20 ナール、
- (13) N-（4-クロロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-フェニルアラニナール、
- (14) N-（4-メチルフェニルスルホニル）-L-バリル-L-フェニルアラニナール、
- 25 (15) 1-（2-ナフタレンスルホニルアミノ）シクロヘキサンカルボニル-L-フェニルアラニナール、
- (16) 1-（2-ナフタレンスルホニルアミノ）シクロペンタンカルボニル-L-フェニルアラニナール、

- (17) N- (4-クロロフェニルスルホニル) -L-バリル-L-トリプトファンール、
- (18) N- (4-フルオロフェニルスルホニル) -L-バリル-L-トリプトファンール、
- 5 (19) 1- (2-ナフタレンスルホニルアミノ) シクロヘキサンカルボニル-L-トリプトファンール、
- (20) N- (2-ナフタレンスルホニル) -L-tert-ロイシル-L-トリプトファンール、
- (21) N- (4-フルオロフェニルスルホニル) -L-バリル-L-シクロヘキシルアラニナール、
- 10 (22) N- (2-ナフタレンスルホニル) -L-バリル-シクロヘキシルアラニナール、
- (23) N- (4-クロロフェニルスルホニル) -L-バリル-L-シクロヘキシルアラニナール、
- 15 (24) N- (4-フルオロフェニルスルホニル) -D-バリル-D-ロイシナール、
- (25) N- (4-フルオロフェニルスルホニル) -L-バリル-D-ロイシナール、
- (26) N- (4-フルオロフェニルスルホニル) -L-バリル-L-アラニナール、
- 20 (27) N-メチルスルホニル-L-バリル-L-ロイシナール

また同公報には、該化合物がシステインプロテアーゼ阻害薬としての作用を有し、虚血性疾患、炎症、白内障、網膜症その他に対し、予防薬又は治療薬として有用であることも報告されている。該化合物うち、本発明の目的に対して特に好ましい例としては、N- (4-フルオロフェニルスルホニル) -L-バリル-L-ロイシナール又はその薬剤学的に許容し得る塩が挙げられる。

25

本発明において、経皮吸収促進剤として特に好適なのは、上述の通りポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルであり、これらは単独



で用いても、併用してもよい。単独で用いる場合、薬物含有層中におけるポリオキシエチレンオレイルエーテルの配合量は5～30W/W%の範囲であるのが好ましく、薬物含有層中におけるミリスチン酸イソプロピルの配合量も5～30W/W%の範囲であるのが好ましい。両者は適宜併用してよいが、薬物含有層中における重量濃度（W/W%）により表したポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルの含有比率が1：0.1～1：5の範囲となるようにするのが特に好ましい。

該薬物含有層中におけるポリオキシエチレンオレイルエーテルの更に好ましい配合量は、10～30W/W%であり、10～20W/W%であることが尚も更に好ましく、10～15W/W%であることが特に好ましい。

また該薬物含有層中におけるミリスチン酸イソプロピルの更に好ましい配合量は10～30W/W%であり、10～20W/W%であることが尚も更に好ましく、10～15W/W%であることが特に好ましい。また、ポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルの併用は、薬物の経皮吸収を更に促進する。

本発明の眼科用経皮吸収貼付剤には、上記経皮吸収促進剤であるポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルに加えて、従来知られている経皮吸収促進剤を補助的に配合してもよい。そのような経皮吸収促進剤の例としては、N-アシルサルコシンの塩であるN-ラウロイルサルコシン、ヤシ油脂肪酸サルコシン、N-ステアロイルサルコシン、オレオイルサルコシン、パルミトイルサルコシン等の塩（ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等）、高級脂肪酸の塩であるカプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等の塩（ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等）、高級脂肪酸エステルであるカプリン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等と脂肪族アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサノール、ペンタノール、ヘプタノール等）とのエステル、ヒドロキシジカルボン酸又はジカルボン酸である乳酸、リンゴ酸、酒石酸、シュウ酸、マロン酸、

コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、フマル酸、マレイン酸等、モノテルペン類である１－メントール、d－リモネン等、界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、アルキルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、  
5 ジオクチルスルホコハク酸塩、ポリオキシアルキルフェニルエーテルサルフェートアンモニウム塩等、アルコール類であるエタノール、グリセロール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、高級脂肪酸アルコール類等、ジメチルスルホキシド及びアルキルメチル誘導体であるサリチル酸、尿素、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等、ピロリドン誘導体  
10 である、ポリビニルピロリドン、ドデシルピロリドン、メチルピロリドン等、その他流動ワセリン、流動パラフィン、アラントイン、スクアレン、カーボポール、ワセリン、ゼラチン、アミノ酸、ドデシルアザシクロヘプタン－２－オンが挙げられる。

基剤マトリクスとしては、特に好適なものは、アクリル系粘着剤、シリコン系  
15 エラストマー又はスチレン－イソプレン－スチレン共重合体よりなるものであり、これらから適宜選択して使用すればよい。またマトリクスは、テープ製剤、パッチ剤、パップ剤等の皮膚に貼り付けられる製剤に通常用いられている支持体や、その他本発明の使用に不都合のない材質の支持体の片面に保持させて用いてよい。

アクリル系粘着剤マトリクスとしては、例えば、日本カーバイド工業製アクリル共重合樹脂PE-300（固形分含量40％）を粘着剤として、また、例えば、日本カーバイド工業製CK-401（固形分含量10～15％）を凝集促進剤として用いることができる。  
20

シリコン系マトリクスとしては、例えば、ダウコーニングアジア製SLASTIC（登録商標）MDX40-4210をシリコンエラストマーとして、ダウコーニングアジア製36  
25 0 MEDICAL FLUID, 20csをシリコンオイルとして用いることができる。シリコン系マトリクスよりなる薬物含有層の表面に粘着剤層を設ける場合、シリコン系粘着剤、例えば、ダウコーニングアジア製BIO-PSAQ7-4501、BIO-PSAX7-4201、リンテック製ポリメチルフェニルシロキサン共重合体、アクリル酸－ジメチルシロキ

サン共重合体、例えば、和光純薬工業製BPK-1、BPK-2等の市販の粘着剤から適宜選択すればよい。

5 スチレン-イソプレン-スチレン共重合体は、シェル化学製カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111や、日本合成ゴム製JSR5000等の市販品が好適に用いられる。

基剤マトリクス中に含有させる薬物濃度は、例えば、薬物含有層の1～20W/W%、好ましくは2～15W/W%としてよく、対象とする疾患等の種類及び程度に応じて適宜選択できる。

10 本発明において使用されるポリオキシエチレンオレイルエーテルにおいて、オレイル部分に対するエチレンオキシドの平均付加個数は、好ましくは4.5～5.5個であり、特に好ましくは約5個である。また第13改正日本薬局方、油脂試験法中の「水酸基価」の項に記載された方法により測定したときの水酸基価が4.5～5.5のエチレンオキシドとオレイルアルコールとを反応させて得られる。例えば、日本油脂製NOFABLE EAO-9905が好適に用いられる。

15 本発明が治療対象とする後眼部疾患としては、例えば次のものが挙げられる：水晶体、硝子体、脈絡膜を含むぶどう膜の疾患又は網膜の疾患として、糖尿病性白内障、急性網膜壊死症候群、サイトメガロウイルス網膜炎、自己免疫機序による又は免疫応答異常に起因する内因性ぶどう膜炎、増殖性硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、虚血性眼症候群及び網膜細動脈瘤等  
20 等の網膜血管異常や高眼圧並びに腎疾患又は血液疾患による網膜症、網膜色素上皮症、網膜ジストロフィ、黄斑ジストロフィ、網脈絡膜萎縮、網脈絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞腫、網膜色素上皮腫瘍、視神経乳頭毛細血管等の腫瘍、虚血性視神経症等の視神経症、鬱血乳頭、乳頭浮腫等の乳頭腫脹、開放隅角緑内障、低眼圧緑内障、閉塞隅角緑  
25 内障等が挙げられる。

また本発明において使用できる薬物の例としては、アルドース還元酵素阻害薬、副腎皮質ステロイド類（例えば、プレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン）、抗ウイルス薬（例えば、アシクロビル、ガンシクロビル）、

免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン）、カルシウムイオンチャンネル拮抗薬（例えば、フルナリジン、ニフェジピン、ニカルジピン）、グルタミン酸受容体拮抗薬（例えば、メマンチン（memantine）、ディゾシルピン（dizocilpine）デキストロメトルファン）、システインプロテアーゼ阻害薬〔例えば、式（1）  
5      で示される化合物特にN-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナール〕を用いることができる。

本発明の眼科用経皮吸収貼付剤は、身体の所望の部位に貼付して用いることができる。また特に、眼瞼の皮膚や目尻その他眼の周囲、又はこめかみ等、眼に近い部位に貼付してもよい。

#### 10      〔試験例〕

以下、試験例を挙げて本発明の貼付剤の効果を説明する。

##### （1）使用した経皮吸収貼付剤

表1及び2に示す組成に従って、プレドニゾロン又はN-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナール（以下、「SJA6017」  
15      で示すこともある。）を含有する経皮吸収貼付剤をそれぞれ作製した。なお、表中、％表示は、固型成分重量についてのW/W％を示す。薬物濃度（W/W％）は、薬物／（薬物＋経皮吸収促進剤＋アクリル系粘着剤＋凝集促進剤）×100として算出した。EA09905は、ポリオキシエチレンオレイルエーテル（NOFABLE EA0-9905：日本油脂）を表し、IPMは、ミリスチン酸イソプロピルを表す。

20      また、アクリルコポリマー基剤マトリクスは、酢酸エチル及びトルエン中の40％アクリレートコポリマー溶液よりなるアクリル系粘着剤（PE300：日本カーバイド工業）及び、凝集促進剤として酢酸エチル及びトルエン中の約7～10％の架橋剤溶液（CK401：日本カーバイド工業）を用い、アクリレートコポリマー：架橋剤＝100：1の重量比率で混合して反応させることにより作製した。

## (a) プレドニゾン含有経皮吸収貼付剤の組成

表 1

製剤 No.	プレドニゾン (%)	EA09905 (%)	I P M (%)	アクリレートコポリマー (架橋剤を含む) (%)
P 1 (対照)	3	0	0	9 7
P 2	3	1 0	1 0	7 7
P 3	3	1 0	2 0	6 7
P 4	3	2 0	1 0	6 7
P 5	3	2 0	2 0	5 7
P 6	3	5	0	9 2
P 7	3	1 0	0	8 7
P 8	3	2 0	0	7 7
P 9	3	0	1 0	8 7
P 1 0	3	0	2 0	7 7

(b) N - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル ) - L - バリル - L - ロイシナー  
5 ル含有の経皮吸収貼付剤の組成

表 2

製剤 No.	SJA6017 (%)	EA09905 (%)	I P M (%)	アクリレートコポリマー (架橋剤を含む) (%)
S 1 (対照)	5	0	0	9 5
S 2	5	2 0	0	7 5
S 3	5	2 0	1 0	6 5
S 4	5	2 0	2 0	5 5

## (2) 皮膚透過実験装置

皮膚透過実験には、透過実験装置であるサイド・バイ・サイド (side-by-side) 型セルPermccll HK-5P (小倉硝子工業) を用いた。図 1 に、対称な一対をなす該装置の片側のセル 1 を示す。該セル 1 の開口部 2 の有効面積は $0.64 \text{ cm}^2$ であり、  
5 セル 1 の有効容積は $5.0 \text{ mL}$ である。該装置のウォータージャケット部分をシリコンチューブで循環恒温水槽に繋ぎ、セル内の溶液温度を $37^\circ\text{C}$ に保つ。またセル内をマグネティックスターラーで絶えず攪拌する (回転数 $1200 \text{ rpm}$ )。

## (3) 皮膚サンプルの作製

8～11週齢の雌性ヘアレスマウス (Hr/Kud系統) の腹部の無傷の皮膚を切り取り、  
10 付着した脂肪を解剖鋏で取り除いたものを用いた。

## (4) 皮膚サンプルについての薬物透過性試験

図 1 を参照。上記で採取したヘアレスマウスの皮膚 3 をサイド・バイ・サイド型拡散セルの一方のセル 1 (レセプター側セルとする) の開口部 2 ( $0.64 \text{ cm}^2$ ) を覆って取り付け、その上に、経皮吸収貼付剤 5 を貼り、これを固定するために  
15 サポートネット 7 で覆い、その上にアルミニウムシート 9 を被せた上で、他方のセルを、開口部同士が合わさるようにこれに重ね、保持器で両セル同士を固定する。レセプター側のセルには $40 \text{ W/W\% PEG400}$ 水溶液を満たし、温度を $37^\circ\text{C}$ に維持して一定時間毎に $100 \mu\text{L}$ のサンプルを採取し、皮膚を通過してレセプター側へ移行した薬物を、下記 (6) の条件の HPLC により測定する。レセプターセル内の液量を維持するため、サンプル採取後は同量の $40 \text{ W/W\% PEG400}$ 水溶液を  
20 セルに補充する。これら条件において、少なくとも48時間までは薬物に対する皮膚の透過性は、実質的に一定に保たれる。

## (5) In vivo試験-1

経皮吸収貼付剤からの血漿中 (プレドニゾロン及びS J A 6 0 1 7) 及び眼組織中 (プレドニゾロン) への薬物移行を検討するため、8週齢の雄性Wistar/ST  
25 ラット (体重約 $250 \text{ g}$ ) を除毛して用いた。血漿中への薬物移行の検討には、経時的に血液をサンプリングするため予め頸静脈カニューレーションを行った。面積 $10 \text{ cm}^2$ の前記経皮吸収貼付剤No. P 5 (プレドニゾロン含有) 及びS 4 (S

- J A 6 0 1 7 含有) を、腹部皮膚に貼付した。その後、経時的にラット後頭部のカニューレサンプリングポートより0.5m l の採血を行った。また、眼組織中への薬物移行の検討においては、過剰量のペントバルビタールナトリウム溶液でラットを安楽死させて、眼組織を採取し、各組織サンプルを前処理及び抽出操作後、
- 5 H P L C にて薬物濃度を測定した。

(6) In vivo試験 - 2

下記組成の S J A 6 0 1 7 含有貼付剤について、経皮吸収貼付剤からの血漿中及び眼組織中への S J A 6 0 1 7 の移行を、静注投与との比較も含め検討した。

(処方)

10	S J A 6 0 1 7 . . . . .	0.15 g	(5W / W %)
	E A O 9 9 0 5 . . . . .	0.6 g	(20W / W %)
	ミリスチン酸イソプロピル . . . . .	0.6 g	(20W / W %)
	アクリル系粘着剤 (PE-300) . . . . .	1.6336 g	
	凝集促進剤 (CK-401) . . . . .	0.00165 g	
15	合計	3.00 g	

- 経皮吸収実験には、9週齢の雄性Wistar/STラット（体重約280～300g）を除毛して用いた。除毛は、麻酔下にバリカンとシェーバーを用い、皮膚を傷つけることのないよう慎重に行った。経皮投与群の動物（10匹）の腹部に、上記組成の薬物含有層を備えた5.0cm×6.0cm（30cm<sup>2</sup>）のサイズのS J A 6 0 1 7 経
- 20 皮吸収貼付剤を貼付し、剥がれないようサポートテープで保護した。12時間貼付した後屠殺し、腹大動脈より採血し血漿を分離するとともに、眼球を摘出した。各眼球は、房水、水晶体、及びその他の組織（角膜、強膜、虹彩・毛様体、硝子体、網膜・脈絡膜よりなる）に分け、それぞれ20眼分を合わせて1サンプルとした。

- 25 また静注投与実験は、雄性Wistarラット（体重約600g : 592±34g）5匹を用い、ペントバルビタール麻酔下に動物の尾静脈に、S J A 6 0 1 7 を2mg / kg 投与することにより行った。投与には、10mg の S J A 6 0 1 7 をエタノール / PEG400 / 水（1 / 2 / 1）混合液10m l に溶解させた溶液を用いた。静注投与

から15分後動物を屠殺し、腹大動脈より採血して血漿を分離するとともに眼球を摘出した。各眼球は、房水、水晶体、及びその他の組織（角膜、強膜、虹彩・毛様体、硝子体、網膜・脈絡膜よりなる）に分け、それぞれ10眼分を合わせて1サンプルとした。

5 (7) 試料中の薬物濃度の定量

(a) プレドニゾロン濃度の測定

試料中に含有されるプレドニゾロン（以下、「PN」と略記することもある。）の測定は、次の条件の下にHPLCにより行った。

カラム： CAPCELL PAK CN UG120 5 $\mu$ m, 4.6 mm $\phi$ ×250 mm

10 ガードカラム： CAPCELL PAK CN UG120 5 $\mu$ m, 4.6 mm $\phi$ ×35 mm

検出： UV-254 nm

移動相： アセトニトリル／水＝30／70

流速： 1.0 ml／分

温度： 40℃

15 注入量： 50 $\mu$ l又は100 $\mu$ l

保持時間： 約6～7分

(b) N－（4－フルオロフェニルスルホニル）－L－バリル－L－ロイシナール濃度の定量

試料中に含有されるN－（4－フルオロフェニルスルホニル）－L－バリル－

20 L－ロイシナールの測定は、次の条件の下に、HPLCにより行った。

(i) In vitro試験（レセプター側セル中濃度）

カラム： BECKMAN ULTRASPHERE ODS 5 $\mu$ m 2.0 mm $\phi$ ×250 mm

検出： UV-250 nm

移動相： アセトニトリル／水（35／65）混液中にトリフルオロ酢酸を1％含有

25 流速： 0.25 ml／分

温度： 45℃

注入量： 100 $\mu$ l

保持時間： 約16分



## (ii) In vivo試験

カラム： CAPCELL PAK C<sub>18</sub> SG120 5  $\mu$ m 4.6 mm $\phi$ ×250 mm

検出： UV-272 nm

移動相： 0.02 M リン酸緩衝液 (pH 7) : アセトニトリル=45 : 55

5 流速： 1.0 ml/分

温度： 40℃

注入量： 100  $\mu$ l

保持時間： 約14分

〔試験結果〕

10 <皮膚透過実験装置での試験結果>

表3～6及び図2～5は、皮膚透過装置を用いた試験において、試験開始から36又は42時間後までの間にレセプター側セルに移行したプレドニゾロン及びN-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール (SJA6017) の累積量を示す (単位： $\mu$ g/cm<sup>2</sup>)。

15 ポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルを含有する本発明の各皮膚貼付剤P2～P10からのプレドニゾロンの皮膚透過は、表3～5及び図2～4に示すように、対照 (P1) に比して大きく改善された。

20

25

表 3

時間 (hr)	P 1 (対照)		P 5		P 4		P 3		P 2	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	1.27	0.60	0.53	0.12	0.12	0.02	0.16	0.03
3	0.00	0.00	4.33	1.18	1.96	0.50	0.39	0.10	0.51	0.11
6	0.00	0.00	20.21	3.61	9.83	2.17	2.94	0.43	3.23	0.00
9	0.00	0.00	42.64	6.22	21.54	4.56	7.60	1.41	6.82	0.61
12	0.00	0.00	69.04	8.98	32.78	5.46	13.30	1.67	11.18	1.14
18	0.30	0.06	135.47	14.46	59.69	9.70	28.20	3.75	21.72	1.86
24	0.45	0.08	158.94	10.10	86.49	14.76	45.13	5.85	33.56	3.21
30	0.60	0.11	266.44	13.98	144.41	29.40	60.00	4.14	46.51	4.13
36	0.78	0.14	316.72	14.27	166.61	24.41	77.53	6.57	59.92	4.35
42	-	-	348.41	12.21	206.23	35.21	92.59	8.02	72.56	4.97

表 4

時間 (hr)	P 1 (対照)		P 6		P 7		P 8	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19	0.08
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23	0.04	0.55	0.26
6	0.00	0.00	0.57	0.19	1.64	0.50	3.64	1.70
9	0.00	0.00	1.40	0.51	4.18	1.37	8.30	3.73
12	0.00	0.00	2.43	0.79	7.29	2.44	13.51	5.88
18	0.30	0.06	5.21	1.63	14.28	4.95	25.13	10.12
24	0.45	0.08	8.77	2.77	23.15	7.86	37.82	14.79
30	0.60	0.11	11.11	2.65	32.43	10.86	50.68	17.84
36	0.78	0.14	14.87	3.23	42.83	14.86	64.74	21.97
42	-	-	19.92	4.01	53.42	18.84	79.33	24.83

表 5

時間 (hr)	P 1 (対照)		P 9		P 1 0	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.57	0.10
9	0.00	0.00	0.73	0.12	1.29	0.17
12	0.00	0.00	1.19	0.19	1.93	0.21
18	0.30	0.06	1.96	0.28	3.26	0.29
24	0.45	0.08	2.51	0.32	4.64	0.39
30	0.60	0.11	3.18	0.40	5.60	1.05
36	0.78	0.14	4.14	0.55	7.66	0.52

またN-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナールについては、表6及び図5に示すように、対照（S1）では皮膚透過が見られないのに対して、本発明の各皮膚貼付剤S2～S4では明瞭な皮膚透過が観察された。

5

表6

時間 (hr)	S1 (対照)		S2		S3		S4	
	平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	3.19	0.33	6.15	3.47	4.97	1.47
12	0.00	0.00	9.63	2.04	13.80	7.75	16.65	6.59
18	0.00	0.00	17.16	1.97	26.35	11.87	27.32	11.75
24	0.00	0.00	26.07	2.69	41.14	16.45	39.67	16.12
30	0.00	0.00	33.67	4.81	57.59	20.63	49.68	21.14
36	0.00	0.00	42.83	5.80	78.83	26.75	62.37	25.57
48	0.00	0.00	62.48	8.58	111.32	38.71	88.36	37.86

### <in vivo試験結果>

#### （1）皮膚貼付剤適用後の血漿中薬物濃度（in vivo試験-1）

10 次表7及び図6は、上記製剤No. P5及びS4でそれぞれ示したプレドニゾン及びN-（4-フルオロフェニルスルホニル）-L-バリル-L-ロイシナール（SJA6017）を含有する経皮吸収貼付剤（10cm<sup>2</sup>）を動物の皮膚に貼付したときの、薬物の血漿中濃度の推移を示す。貼付後、血漿中の各薬物濃度は徐々に上昇し、プレドニゾンでは貼付後8時間、SJA6017では貼付後  
 15 12時間に、血漿中薬物濃度のピークが得られた。以後、薬物濃度は漸減したが、貼付後24時間においてもかなりの薬物濃度が検出され、特にSJA6017では、依然としてピーク時の約85%の濃度を保っていた。

表 7

時間 (hr)	S J A 6 0 1 7			プレドニゾン		
	血漿中濃度	S D	n	血漿中濃度	S D	n
0	0	0	5	0	0	5
2	3 0	5	6	2 2 0	2 3 3	1 6
4	3 6	7	2	2 8 8	1 9 0	5
6	5 8	2 8	6	3 8 5	2 4 5	1 5
8	5 0	1 9	2	6 0 8	3 4 4	7
1 2	1 1 4	5 6	9	1 4 8	4 3	7
1 8	6 8	2 4	4	9 9	2 5	4
2 4	9 8	8	5	7 7	3 0	5

単位：n g / m l

## (2) プレドニゾロンの眼球内濃度 (in vivo試験-1)

- 5      3%プレドニゾン含有の製剤P5を貼付したラットの血漿中及び眼球中のプレドニゾン量を測定した。その結果、製剤貼付後6時間の時点で眼球中に70 n g / g のプレドニゾンが検出された。このことは、血漿中濃度の18%に対応する濃度でプレドニゾンが眼球中に移行していることを示すものである(表8)。
- 10    なお、眼組織自体の量が僅少で、複数の眼球を一つにあわせて抽出処理する必要上、貼付後6時間の時点で全サンプルを採取したため、他の時点における測定は行えなかった。

## (3) S J A 6 0 1 7 の血漿中濃度及び眼球内濃度 (in vivo試験-2)

- 表8にS J A 6 0 1 7 含有皮膚貼付剤の適用後のS J A 6 0 1 7 の眼球内及び血漿中濃度を、S J A 6 0 1 7 の静注投与の場合のそれと比較して示す。また上
- 15    記in vivo試験-1におけるプレドニゾン経皮投与の結果を併せて表に含める。

表 8

	S J A 6 0 1 7 経皮投与	S J A 6 0 1 7 静注投与	プレドニゾロン 経皮投与
測定時点	貼付 1 2 時間後	静注 1 5 分後	貼付 6 時間後
血漿中濃度 [ng/ml]	47±12	120±16	385
眼球内濃度 [ng/g眼球]	7.2	16	70
眼球／血漿濃度比率	16%	13%	18%
〔眼球内濃度の内訳〕			
房水中濃度 [ng/ml]	検出されず	検出されず	—
水晶体中濃度 [ng/g組織]	1.1 (2.3%) *2	検出されず	—
その他眼組織*1中濃度 [ng/g組織]	13.8 (29.6%) *2	33.4 (27.8%) *2	—

\*1 その他眼組織： 角膜、強膜、虹彩・毛様体、硝子体、網膜・脈絡膜

\*2 血漿中濃度を100%としたときの比率。

- 5 表 8 が示すように、S J A 6 0 1 7 含有製剤の貼付後 1 2 時間の時点で眼球中に 7.2 n g / g の S J A 6 0 1 7 が検出された。この数値は血漿中の該薬物濃度の約 16% に達しており、この比率は、静注投与した場合の対応する比率（13%）より高かった。このことは、貼付剤からの S J A 6 0 1 7 の吸収が持続的であることと併せて、経皮吸収貼付剤による該薬物の投与方法が、血漿から薬物を眼球
- 10 内に持続的に移行させることのできる方法であることを示している。

また、眼球全体のうち、薬物は房水以外の部分に認められた。房水以外の部分の内訳では、特に虹彩・毛様体、硝子体、網膜・脈絡膜を含む組織への移行が高かった。これらの結果は、眼球内組織への長期間の薬物適用という目的に、経皮吸収貼付剤という形態が適していることを示している。

## 15 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらの実施例に限定されることは意図しない。

#### ＜実施例 1＞ アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、5 W/W% (0.15 g) の薬物 (プレドニゾロン又は S  
5 J A 6 0 1 7) と、経皮吸収促進剤として 30 W/W% (0.9 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) とを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って製造した。すなわち、プレドニゾロン及び約 1.0 ml のトルエンを混合し、ディスポーザブルカップ中で約 30 秒間超音波処理して薬物を溶解又は分散させた後、ポリオキシエチレンオレイルエーテルを加え、  
10 十分に混合した。次いで、分散基剤であるアクリル系粘着剤 (PE-300: 日本カーバイド工業) 5.0 g、凝集促進剤 (CK-401: 日本カーバイド工業) 0.2 g を順次加え、十分に混合した。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター (日本アプライドテクノロジー) を用い、リリース膜上に展延し有機溶媒が揮発するまで静置した。続いてバックリング膜を被せてローラーで圧着し、約 40℃  
15 の恒温槽中で 8 ~ 12 時間架橋させた。

(処方)

薬物	0.15 g
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	0.9 g
アクリル系粘着剤 (PE-300)	5.0 g
20 凝集促進剤 (CK-401)	0.2 g
トルエン	1.0 ml

#### ＜実施例 2＞ アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、10 W/W% (0.3 g) の薬物 (プレドニゾロン又は S  
25 J A 6 0 1 7) と、経皮吸収促進剤として 20 W/W% (0.6 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) とを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例 1 同様の手順で製造した。

(処方)



- 薬物・・・・・・・・・・・・・・・・・・0.3g  
ポリオキシエチレンオレイルエーテル・・0.6g  
アクリル系粘着剤 (PE-300)・・・・・・5.0g  
凝集促進剤 (CK-401)・・・・・・0.2g  
5 トルエン・・・・・・・・・・・・・・・・1.0ml

<実施例 3> アクリル系貼付剤

- 薬物含有層全体に対し、15W/W% (0.45g) の薬物 (プレドニゾロン又は S  
J A 6 0 1 7) と、経皮吸収促進剤として20W/W% (0.6g) のポリオキシエ  
10 チレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) とを含有するアクリル  
系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例 1 同様の手順で製造した。

(処方)

- 薬物・・・・・・・・・・・・・・・・・・0.45g  
ポリオキシエチレンオレイルエーテル・・0.6g  
15 アクリル系粘着剤 (PE-300)・・・・・・5.0g  
凝集促進剤 (CK-401)・・・・・・0.2g  
トルエン・・・・・・・・・・・・・・・・1.0ml

<実施例 4> アクリル系貼付剤

- 20 薬物含有層全体に対し、5W/W% (0.15g) の薬物 (プレドニゾロン又は S  
J A 6 0 1 7) と、10W/W% (0.3g) のポリオキシエチレンオレイルエーテ  
ル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) と、そして20W/W% (0.6g) のミリスチ  
ン酸イソプロピルとを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施  
例 1 に準じた手順で製造した。

25 (処方)

- 薬物・・・・・・・・・・・・・・・・・・0.15g  
ポリオキシエチレンオレイルエーテル・・0.3g  
ミリスチン酸イソプロピル・・・・・・・・0.6g

アクリル系粘着剤 (PE-300) . . . . . 5.0 g  
 凝集促進剤 (CK-401) . . . . . 0.2 g  
トルエン . . . . . 1.0 ml

5 <実施例 5> アクリル系貼付剤

薬物含有層全体に対し、10W/W% (0.3 g) の薬物 (プレドニゾロン又は S  
 J A 6 0 1 7) と、20W/W% (0.6 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテ  
 ル (NOFABLE EA0-9905 : 日本油脂) と、10W/W% (0.3 g) のミリスチン酸イ  
 ソプロピルとを含有するアクリル系貼付剤を、下記の処方に従って、実施例 1 に  
 10 準じた手順で製造した。

(処方)

薬物 . . . . . 0.3 g  
 ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . 0.6 g  
 ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.3 g  
 15 アクリル系粘着剤 (PE-300) . . . . . 5.0 g  
 凝集促進剤 (CK-401) . . . . . 0.2 g  
トルエン . . . . . 1.0 ml

<実施例 6> シリコン系貼付剤

20 薬物含有層全体に対し、5 W/W% (0.33 g) の薬物 (プレドニゾロン又は S  
 J A 6 0 1 7) と、経皮吸収促進剤として 20W/W% (1.34 g) のポリオキシエ  
 チレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905 : 日本油脂) とを含有するシリコン  
 系貼付剤を、下記の処方に従って製造した。すなわち、プレドニゾロン及びポリ  
 オキシエチレンオレイルエーテルをディスポーザブルカップ中で十分に混合し、  
 25 次いで、約 2.5 ml の酢酸エチルを加えて約 30 秒間超音波照射して薬物を溶解又  
 は分散させた後、これにシリコンオイル (360 medical fluid, 20cs : ダウコ  
 ーニングアジア) 0.25 g、シリコンエラストマー (SLASTIC MDX4-4210、医療グ  
 レード : ダウコーニングアジア) 4.5 g、硬化剤 (SLASTIC MDX4-4210 用硬化剤 :

ダウコーニングアジア) 0.25 g を順次添加して十分に混合する。混合物を脱気後、ドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター (日本アプライドテクノロジー) を用いパッキングライナー (セラフィール #25) 上に展膏した。これを約 1 時間室温下に放置後、40℃にて硬化させた。所定の大きさに切断し、シリコン系プレ

5 ドニゾロン経皮吸収貼付剤とした。

(処方)

	薬物	0.33 g
	ポリオキシエチレンオレイルエーテル	1.34 g
	シリコンエラストマー	4.5 g
10	シリコンオイル	0.25 g
	硬化剤	0.25 g
	<u>酢酸エチル</u>	<u>2.5 ml</u>

#### <実施例 7> シリコン系貼付剤

15 薬物含有層全体に対し、10W/W% (0.83 g) の薬物 (プレドニゾロン又は S J A 6 0 1 7) と、経皮吸収促進剤として 30W/W% (2.5 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) とを含有するシリコン系貼付剤を、下記の処方に従い、実施例 6 と同様にして製造した

(処方)

20	薬物	0.83 g
	ポリオキシエチレンオレイルエーテル	2.5 g
	シリコンエラストマー	4.5 g
	シリコンオイル	0.25 g
	硬化剤	0.25 g
25	<u>酢酸エチル</u>	<u>2.5 ml</u>

#### <実施例 8> シリコン系貼付剤

薬物含有層全体に対し、10W/W% (0.83 g) の薬物 (プレドニゾロン又は S

J A 6 0 1 7) と、10W/W% (0.83 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) と、そして20W/W% (1.67 g) のミリスチン酸イソプロピルとを含有するシリコン系貼付剤を、下記の処方に従い、実施例 6 と同様にして製造した。

## 5 (処方)

薬物 . . . . . 0.83 g

ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . 0.83 g

ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 1.67 g

シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g

10 シリコンオイル . . . . . 0.25 g

硬化剤 . . . . . 0.25 g

酢酸エチル . . . . . 2.5ml

## &lt;実施例 9&gt; シリコン系貼付剤

15 薬物含有層全体に対し、15W/W% (1.15 g) の薬物 (プレドニゾロン又は S J A 6 0 1 7) と、10W/W% (0.77 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) と、そして10W/W% (0.77 g) のミリスチン酸イソプロピルとを含有するシリコン系貼付剤を、下記の処方に従い、実施例 6 と同様にして製造した。

## 20 (処方)

薬物 . . . . . 1.15 g

ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . 0.77 g

ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.77 g

シリコンエラストマー . . . . . 4.5 g

25 シリコンオイル . . . . . 0.25 g

硬化剤 . . . . . 0.25 g

酢酸エチル . . . . . 2.5ml

<実施例 10> スチレン-イソプレン-スチレン共重合体貼付剤

薬物含有層全体に対し、5 W/W% (0.15 g) の薬物 (プレドニゾン又は S J A 6 0 1 7) と、経皮吸収促進剤として 30 W/W% (0.9 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) とを含有するスチレン-イソプレン-スチレン共重合体貼付剤を、下記の処方に従って製造した。すなわち、スチレン-イソプレン-スチレン共重合体 (カリフレックス TR-1107: シエル化学) 0.9 g と流動パラフィン 1.05 g とを約 100℃ で溶解した後、薬物、ポリオキシエチレンオレイルエーテルを加え、十分に混合した。混合物をドクターナイフ又はベーカー・アプリーケーター (日本アプライドテクノロジー) を用いてパッキングライナー (セラフィール #25) 上に展膏した。所定の大きさに切断し、スチレン-イソプレン-スチレン共重合体経皮吸収貼付剤とした。

(処方)

薬物 . . . . . 0.15 g  
ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . . . . 0.9 g  
15 スチレン-イソプレン-スチレン共重合体 . . . . . 0.9 g  
流動パラフィン . . . . . 1.05 g

<実施例 11> スチレン-イソプレン-スチレン共重合体貼付剤

薬物含有層全体に対し、5 W/W% (0.15 g) の薬物 (プレドニゾン又は S J A 6 0 1 7) と、20 W/W% (0.6 g) のポリオキシエチレンオレイルエーテル (NOFABLE EA0-9905: 日本油脂) と、そして 10 W/W% (0.3 g) のミリスチン酸イソプロピルとを含有するスチレン-イソプレン-スチレン共重合体貼付剤を、下記の処方に従い、実施例 10 と同様にして製造した。

(処方)

25 薬物 . . . . . 0.15 g  
ポリオキシエチレンオレイルエーテル . . . . . 0.6 g  
ミリスチン酸イソプロピル . . . . . 0.3 g  
スチレン-イソプレン-スチレン共重合体 . . . . . 0.9 g

流動パラフィン・・・・・・・・・・・・・・・・1.05 g

#### 産業上の利用可能性

本発明は、後眼部疾患の治療のための薬物の投与のための、患者のコンプライ  
5   アンスの確保を容易にし、患者の負担を最小にし、且つ患者に無用なリスクをか  
けることのない製剤を提供することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜を含んでなる後眼部の少なくとも何れかの部位に対して到達させようとする薬物と経皮吸収促進剤を基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有することを特徴とする、後眼部の疾患を治療するための眼科用経皮吸収貼付剤。

2. 該薬物が抗白内障薬、抗炎症薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、カルシウムチャネル拮抗薬、グルタミン酸受容体拮抗薬及びシステインプロテアーゼ阻害薬である、請求項1の眼科用経皮吸収貼付剤。

10 3. 該経皮吸収促進剤がポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルである、請求項1又は2の経皮吸収貼付剤。

4. 該薬物含有層中におけるポリオキシエチレンオレイルエーテルの配合量が5～30 W/W%である、請求項1ないし3の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

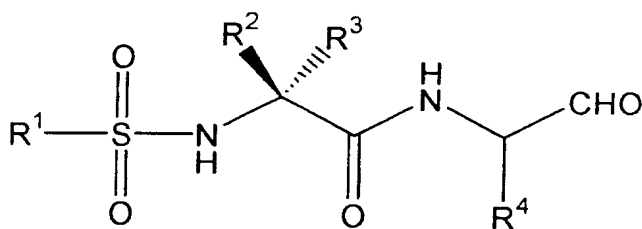
15 5. 該薬物含有層中におけるミリスチン酸イソプロピルの配合量が5～30 W/W%である、請求項1ないし4の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

6. 該基剤マトリクスがアクリル系粘着剤、シリコン系エラストマー又はスチレン-イソプレン-スチレン共重合体よりなるものである、請求項1ないし5の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

20 7. 該薬物含有層中における重量濃度（W/W%）により表したポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルの含有比率が1：0.1～1：5である、請求項1ないし6の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

8. 該薬物がステロイド系薬物である、請求項1ないし7の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

9. 該薬物が、式（1）



(1)

〔式中、 $R^1$ は炭素数1～4のアルキル基を示すか、又は置換基を有していてもよい炭素数6～10のアリール基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素、炭素数1～4のアルキル基を示すか、又は連結して炭素数3～7の環を形成してもよく、 $R^4$ はアリール基、シクロアルキル基又は芳香族複素環残基で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。〕で示される化合物又はその薬剤学的に許容し得る塩である、請求項1ないし7の何れかの眼科用経皮吸収貼付剤。

10 10. 該薬物がN-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール又はその薬剤学的に許容し得る塩である、請求項9の眼科用経皮吸収貼付剤。

15 11. 水晶体、硝子体、脈絡膜及び網膜を含んでなる後眼部の少なくとも何れかの部位におけるヒトを含む動物の疾患を治療するための方法であって、該部位に到達させようとする薬物の有効量と経皮吸収促進剤とを基剤マトリクス中に均質に含有してなる薬物含有層を有する経皮吸収貼付剤を該動物に貼付することを特徴とする方法。

12. 該薬物が抗白内障薬、抗炎症薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、カルシウムチャンネル拮抗薬、グルタミン酸受容体拮抗薬及びシステインプロテアーゼ阻害薬である、請求項11の方法。

20 13. 該経皮吸収促進剤がポリオキシエチレンオレイルエーテル及び／又はミリスチン酸イソプロピルである、請求項11の方法。

14. 該薬物含有層中におけるポリオキシエチレンオレイルエーテルの配合量が5～30W/W%である、請求項13の方法。

15. 該薬物含有層中におけるミリスチン酸イソプロピルの配合量が5～3



0 W/W%である、請求項 13 の方法。

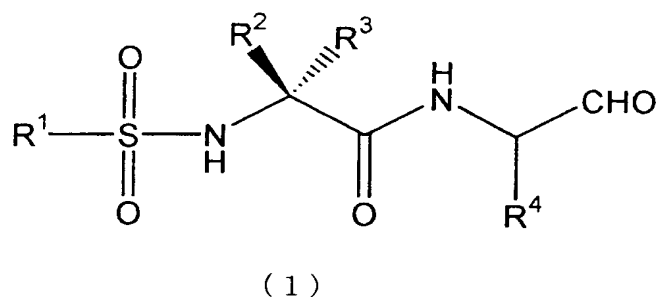
16. 該基剤マトリクスがアクリル系粘着剤、シリコン系エラストマー又はスチレン-イソプレン-スチレン共重合体よりなるものである、請求項 11 の方法。

5 17. 該薬物含有層中における重量濃度 (W/W%) により表したポリオキシエチレンオレイルエーテルとミリスチン酸イソプロピルの含有比率が 1 : 0.1 ~ 1 : 5 である、請求項 13 の方法。

18. 該薬物がステロイド系薬物である、請求項 11 の方法。

19. 該薬物が、式 (1)

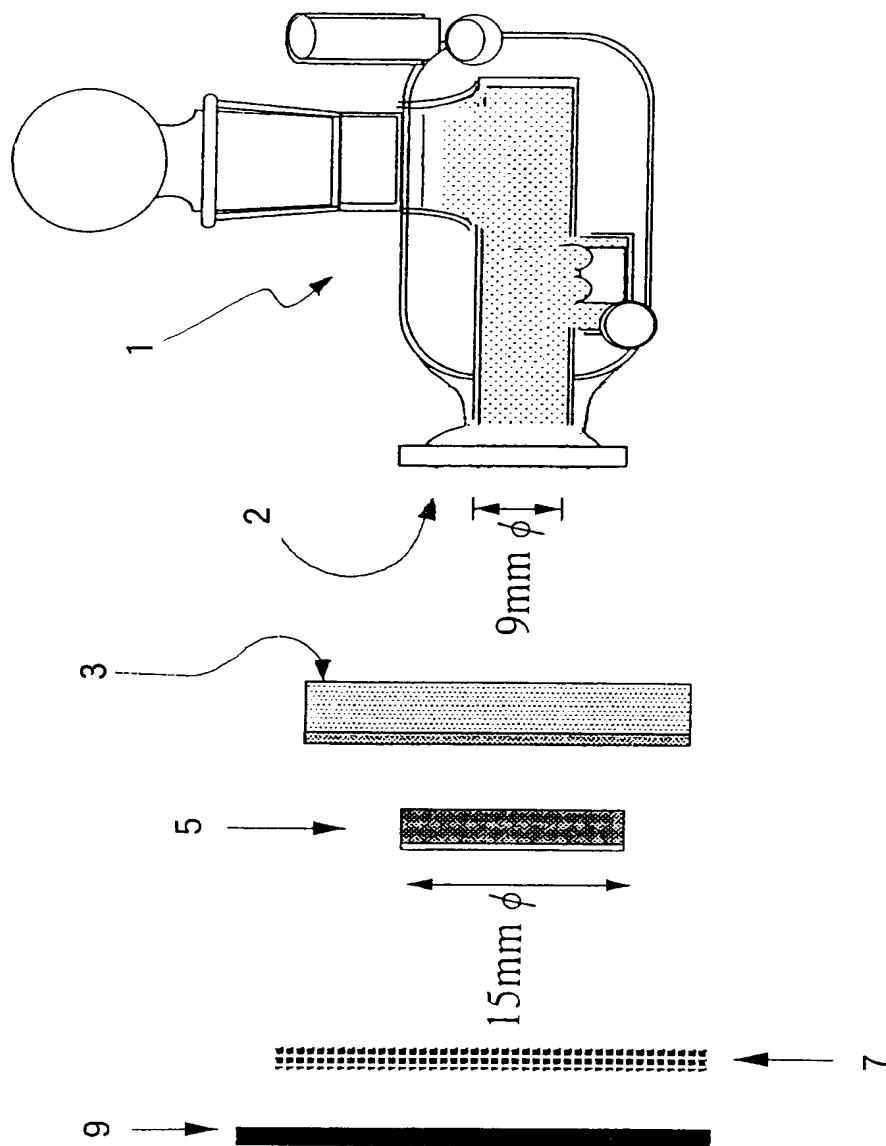
10



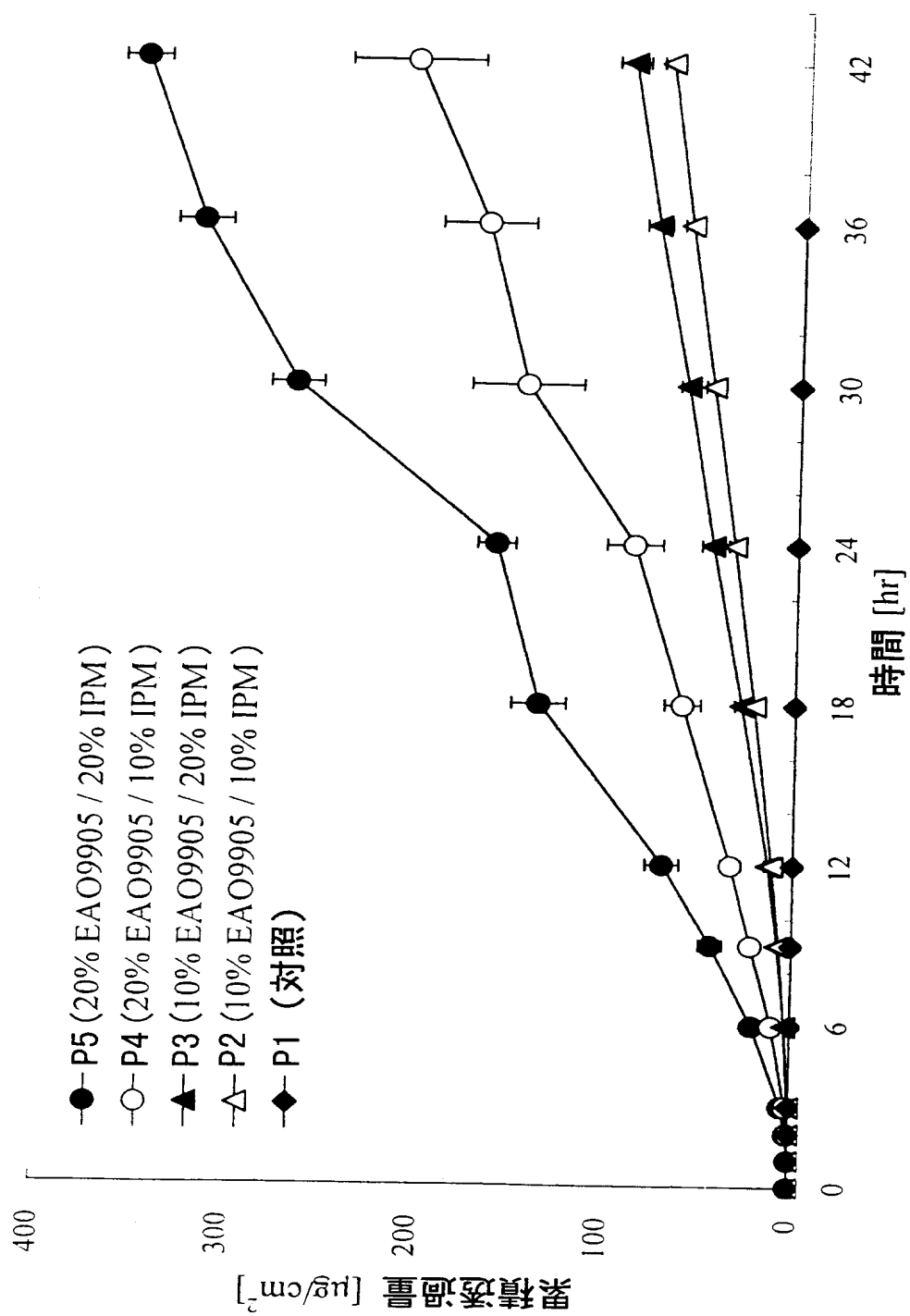
〔式中、 $R^1$ は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示すか、又は置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なって、水素、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示すか、又は連結して炭素数 3 ~ 7 の環を形成してもよく、 $R^4$ はアリール基、シクロアルキル基又は芳香族複素環残基で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。〕で示される化合物又はその薬剤学的に許容し得る塩である、請求項 11 の方法。

20. 該薬物が N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-L-バリル-L-ロイシナール又はその薬剤学的に許容し得る塩である、請求項 19 の方法。

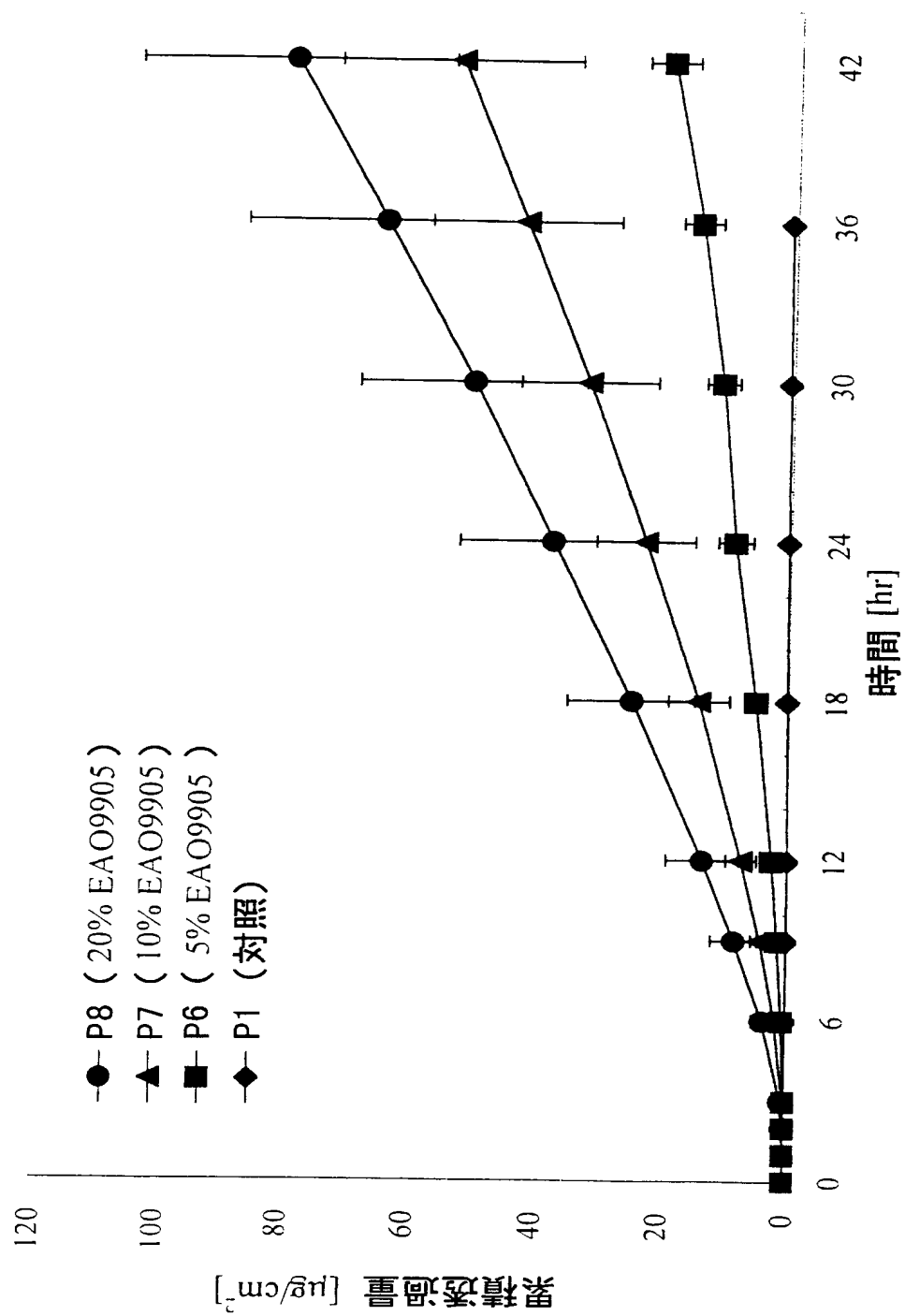
1 / 7



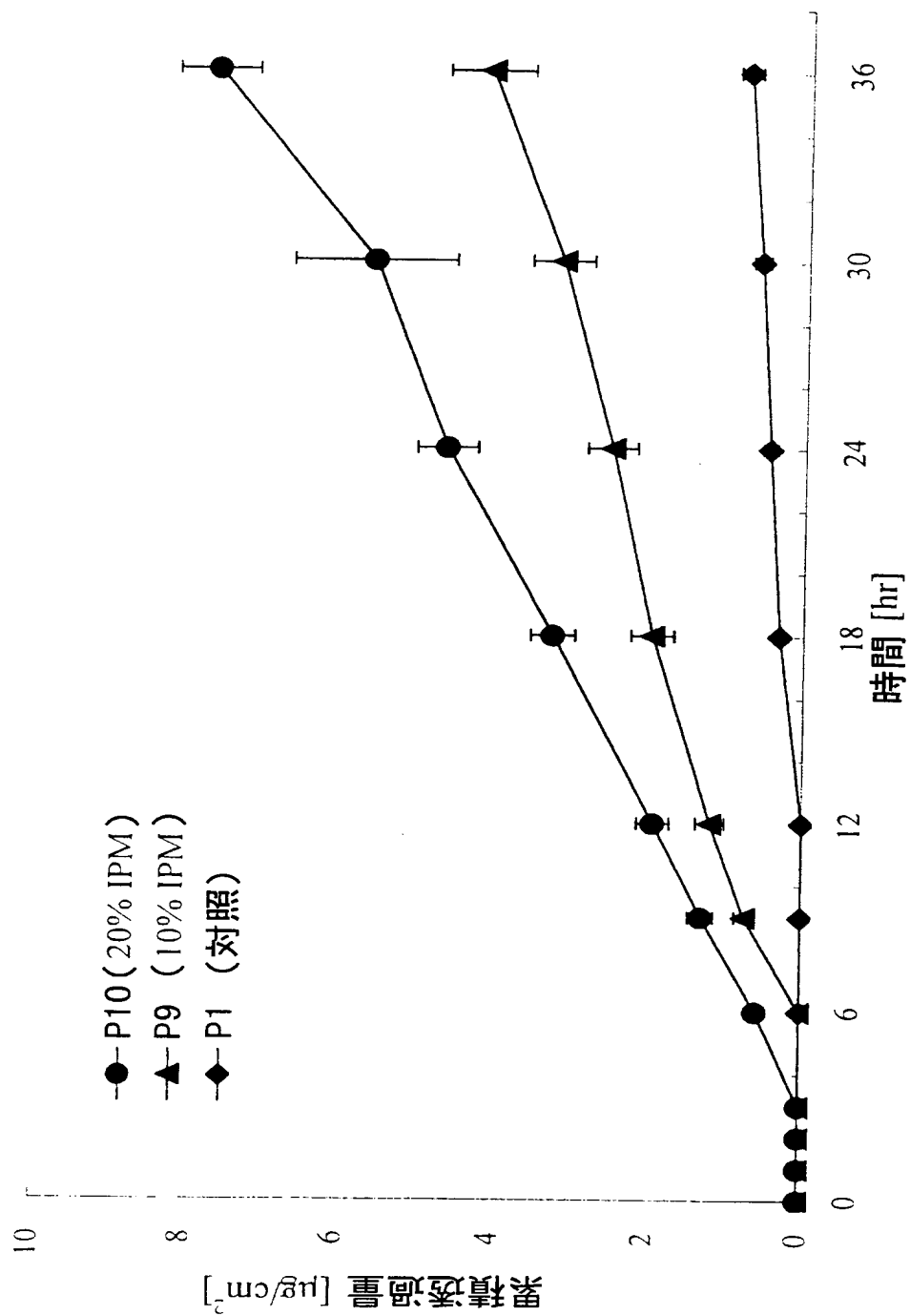
2 / 7

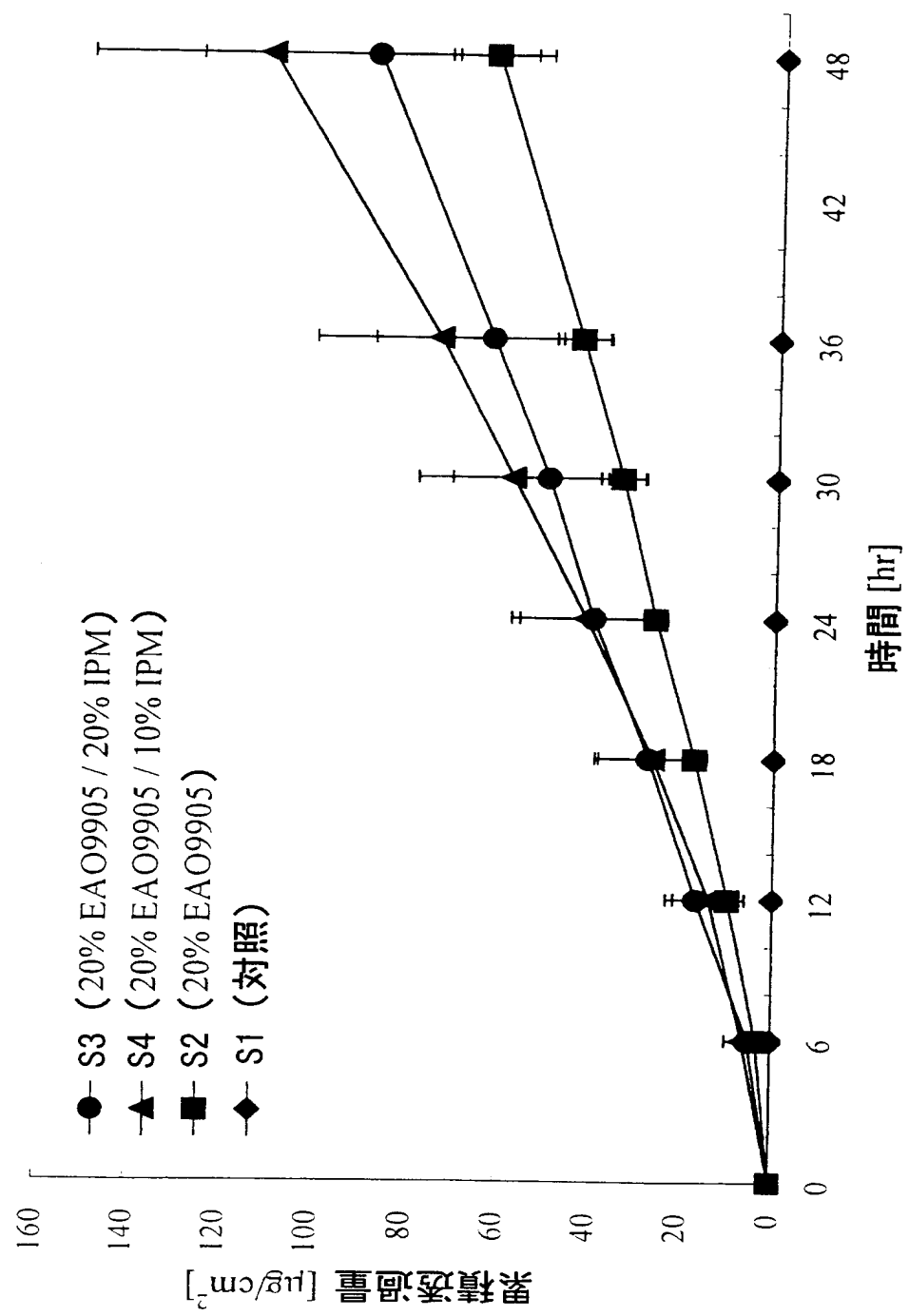


3 / 7

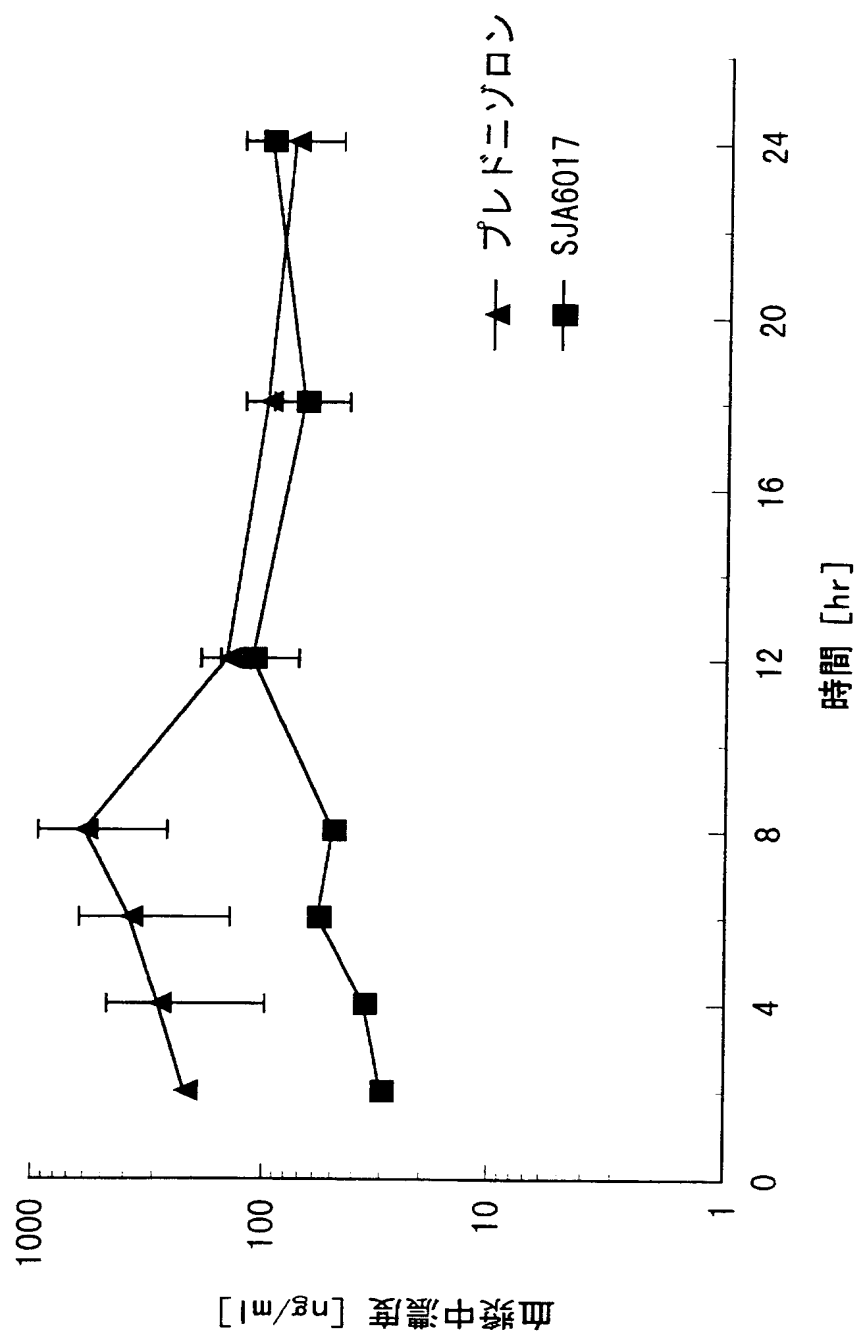


4 / 7

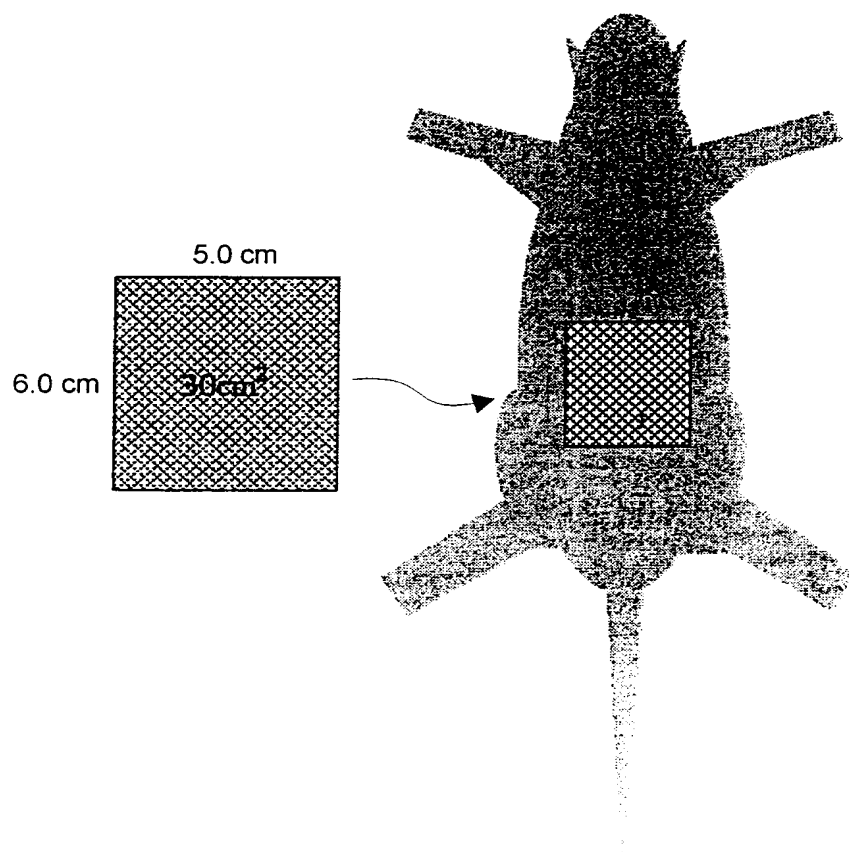




6 / 7



7 / 7





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06815

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/198, A61K31/573, A61K9/70,  
A61K45/00, A61K47/34, A61K47/14, A61P27/12,  
A61P29/00, A61P31/12, A61P37/06, A61P43/00 111

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/198, A61K31/573, A61K9/70,  
A61K45/00, A61K47/34, A61K47/14, A61P27/12,  
A61P29/00, A61P31/12, A61P37/06, A61P43/00 111

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 63-218631, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 12 September, 1988 (12.09.88), Full text (Family: none)	1, 2, 6, 8 3-5, 7, 9, 10
X A	US, 5700480, A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO), 23 December, 1997 (23.12.97), especially, Claims & JP, 8-505632, A, especially, Claims & DE, 4301783, A & WO, 9416707, A1 & AU, 9458817, A & ZA, 9400414, A & NO, 9502907, A & FI, 9503533, A & EP, 680325, A1 & CZ, 9501842, A & NZ, 259857, A & SK, 9500889, A & IL, 108235, A	1-3, 5, 6 4, 7-10
X Y A	JP, 5-255118, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 05 October, 1993 (05.10.93), Full text (Family: none)	1, 2, 8 9, 10 3-7
Y A	EP, 771565, A2 (SENJYU PHARM CO LTD), 07 May, 1997 (07.05.97), Full text	9, 10 1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 November, 2000 (06.11.00)

Date of mailing of the international search report  
21 November, 2000 (21.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06815

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& JP, 10-147564, A Full text & AU, 9670384, A & NO, 9604514, A & CA, 2188817, A & ZA, 9608947, A & HU, 9602943, A & BR, 9605267, A & MX, 9605156, A & US, 6057290, A & AU, 200036404, A & KR, 97020115, A	
A	JP, 7-145061, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 06 June, 1995 (06.06.95), Full text (Family: none)	1-10
PA	WO, 9953906, A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD), 28 October, 1999 (28.10.99), Full text & JP, 11-302161, A, Full text & AU, 9931666, A	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06815

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 11 to 22 pertain to diagnostic methods to be practiced on the human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/198, ~~A61K31/464~~, A61K31/573, A61K9/70,  
A61K45/00, A61K47/34, A61K47/14, A61P27/12,  
A61P29/00, A61P31/12, A61P37/06, A61P43/00 111

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/198, ~~A61K31/464~~, A61K31/573 A61K9/70,  
A61K45/00, A61K47/34, A61K47/14, A61P27/12,  
A61P29/00, A61P31/12, A61P37/06, A61P43/00 111

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 63-218631, A (積水化学工業株式会社) 12. 9月. 1988 (12. 09. 88), 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 6, 8 3-5, 7, 9, 10
X A	US, 5700480, A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO) 23. 12月. 1997 (23. 12. 97), 特に、特許請求の範囲 & JP, 8-505632, A, 特に、特許請求の範囲	1-3, 5, 6 4, 7-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 11. 00

国際調査報告の発送日

21.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子



4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& DE, 4301783, A & WO, 9416707, A1 & AU, 9458817, A & ZA, 9400414, A & NO, 9502907, A & FI, 9503533, A & EP, 680325, A1 & CZ, 9501842, A & NZ, 259857, A & SK, 9500889, A & IL, 108235, A	
X Y A	JP, 5-255118, A (久光製薬株式会社) 5. 10月. 1993 (05. 10. 93), 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 8 9, 10 3-7
Y A	EP, 771565, A2 (SENJYU PHARM CO LTD) 7. 5月. 1997 (07. 05. 97), 全文 & JP, 10-147564, A, 全文 & AU, 9670384, A & NO, 9604514, A & CA, 2188817, A & ZA, 9608947, A & HU, 9602943, A & BR, 9605267, A & MX, 9605156, A & US, 6057290, A & AU, 200036404, A & KR, 97020115, A	9, 10 1-8
A	JP, 7-145061, A (積水化学工業株式会社) 6. 6月. 1995 (06. 06. 95), 全文 (ファミリーなし)	1-10
PA	WO, 9953906, A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD) 28. 10月. 1999 (28. 10. 99), 全文 & JP, 11-302161, A, 全文 & AU, 9931666, A	1-10

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲11-22は、人の体の治療による処置方法に関するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。